

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 juin 2006 (01.06.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2006/056713 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)  
A61K 47/44 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/050973

(22) Date de dépôt international :

21 novembre 2005 (21.11.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0452744 24 novembre 2004 (24.11.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 avenue du  
Docteur Georges Lévy, F-69200 VENISSIEUX (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SOULA,  
Gérard [FR/FR]; 33 rue Nungesser, F-69330 MEYZIEU  
(FR). GUIMBERTEAU, Florence [FR/FR]; 3 route de la  
Garenne, F-33450 MONTUSSAN (FR).

(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 65/67 rue  
de la Victoire, F-75440 PARIS CEDEX 09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: SOLID, ORAL, MICROPARTICULATE DOSAGE FORM WHICH HAS BEEN DESIGNED TO PREVENT MISUSE

(54) Titre : FORME PHARMACEUTIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE SOLIDE CONCUE POUR EVITER LE MESU-  
SAGE

(57) Abstract: The invention relates to the field of solid, oral, microparticulate dosage forms having a composition that prevents the misuse of the active pharmaceutical ingredient contained therein. The aim of the invention is to prevent the improper use of solid oral medicaments for any use other than the therapeutic use(s) officially approved by the appropriate public health authorities. More specifically, the invention relates to a solid, oral drug form which is characterised in that at least one part of the active pharmaceutical ingredient is contained in the microparticles thereof and in that the inventive form comprises anti-crushing means which are intended to impede or completely prevent the crushing of the microparticles of the active pharmaceutical ingredient, such as to preclude the misuse thereof.

(57) Abrégé : Le domaine de la présente invention est celui des formes pharmaceutiques orales microparticulaires solides dont la composition permet d'éviter le mésusage du principe actif pharmaceutique (PA) qu'elles contiennent. Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. L'invention concerne une forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenu dans des microparticules et en ce qu'elle comprend des moyens anti-broyage prévus pour rendre difficile voire impossible le broyage des microparticules de PA, de manière à éviter le mésusage.

WO 2006/056713 A1

FORME PHARMACEUTIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE SOLIDE  
CONCUE POUR EVITER LE MESUSAGE.

Domaine de l'invention

- 5 Le domaine de la présente invention est celui des formes pharmaceutiques orales microparticulaires solides dont la composition permet d'éviter le mésusage du principe actif pharmaceutique (PA) qu'elles contiennent.

- 10 Les principes actifs considérés (PA) sont des PA pharmaceutiques, par exemple ceux classés dans la catégorie des produits stupéfiants. Ces derniers sont ceux dont l'abus peut donner lieu à des conduites toxicomaniaques.

- 15 Au sens du présent exposé, l'expression "PA", désigne aussi bien un seul principe actif, qu'un mélange de plusieurs principes actifs.

- 20 Par forme pharmaceutique microparticulaire, on entend au sens de la présente invention toute forme dans laquelle le PA est contenu dans des microparticules de taille inférieure à 1000 microns. Ces particules contenant le PA peuvent être des microcapsules à libération modifiée de PA. Dans ce dernier cas, les microcapsules sont, par exemple, enrobées d'un film polymère qui contrôle la vitesse de libération du PA après administration par voie orale.

- 25 Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. En d'autres termes, il s'agit d'éviter le mésusage volontaire ou involontaire des médicaments solides oraux.

30

Position du Problème

Le mésusage se rencontre principalement dans les cas suivants:

- 35 a. comportement addictif (toxicomanie, dopage),  
b. comportement criminel (asservissement chimique).  
c. utilisation d'un médicament de façon non conforme aux recommandations médicales (posologie), par mégarde ou du fait d'invalidités affectant le patient,

## d. automédication.

Dans le cas a. (voire b.), les personnes ayant l'intention de faire un mésusage du médicament solide, oral, vont généralement s'employer à le  
5 mettre soit sous une forme pulvérulente pouvant être inhalée, soit sous une forme liquide injectable à l'aide d'une seringue.

L'obtention d'une forme liquide injectable à partir d'un médicament oral solide, passe par une étape d'extraction aqueuse ou alcoolique du PA visé. Cette extraction est généralement précédée d'un broyage.

10 Les modes d'administration par inhalation ou par injection, conviennent particulièrement bien aux toxicomanes car ce sont des modes qui permettent d'accentuer les effets du PA et qui favorisent son absorption dans l'organisme sur des temps courts. Lorsque cette poudre est aspirée par le nez ou dissoute dans de l'eau et injectée, les effets recherchés,  
15 dopants ou euphorisants, du PA, se manifestent très rapidement et de manière exacerbée.

Le mésusage de médicaments oraux solides peut également être observé lorsque le médicament est mastiqué avant d'être avaler, au lieu d'être avaler rapidement conformément à la posologie.

20 Les risques liés aux comportements addictifs (a.) et criminels (b.) et à l'automédication (d.), sont évidents. On rappellera que le mésusage de médicaments par injection est aggravant: les excipients peuvent être responsables de nécroses locales des tissus, d'infections, de troubles respiratoires et cardiaques.

25 S'agissant des déviations (c.) de l'usage d'un médicament liés à l'inattention et/ou à des invalidités du patient, elles peuvent aussi avoir des conséquences sérieuses. Par exemple, la mastication avant déglutition de formes à libération modifiée de PA, transforment le médicament en une forme à libération immédiate. Ainsi, au mieux le médicament est inefficace  
30 après un temps très court, et au pire il devient toxique.

Il existe donc clairement un grave problème de santé publique lié au mésusage des médicaments, et en particulier des médicaments oraux solides.

35 Ce phénomène en croissance inquiète de plus en plus les autorités sanitaires qui multiplient les appels au développement de formes médicamenteuses permettant la prévention du détournement.

#### Art antérieur

A la connaissance de la demanderesse, les seules tentatives de réponse à ce problème ont consisté à adjoindre aux médicaments concernés, des composés chimiquement actifs contre le mésusage.

- 5 Cette solution présente des dangers certains pour les utilisateurs, y compris pour un emploi dans les conditions approuvées. De surcroît, les combinaisons de PA et d'autres composés actifs sont délicates à maîtriser et posent un problème grave de santé publique.
- 10 L'US-A-2003/0068371 décrit une formulation pharmaceutique orale comprenant un PA opiacé, un antagoniste de ce PA et un agent gélifiant (e.g. gomme xanthane). L'agent gélifiant est présenté comme conférant à la formulation une viscosité telle qu'elle ne puisse pas être administrable par
- 15 voie nasale et parentérale. La présence de l'antagoniste est un inconvénient majeur, au regard des risques médicaux éventuellement encourus par les utilisateurs. En outre, cette forme pharmaceutique peut être mise sous forme pulvérulente et, par conséquent peut être l'objet d'un mésusage par voie nasale.

20

#### Objectifs de l'invention

Dans ces circonstances, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de combler les lacunes de l'art antérieur.

25

- Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, dont le mésusage sera rendu très difficile voire impossible, notamment pour les cas (a.)(b.)(c.)(d.) susévoqués, et ce sans recourir à des substances, autres le PA, pouvant être pharmaceutiquement
- 30 actives et donc dangereuses pour les utilisateurs.

- Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le détournement frauduleux des propriétés du PA qu'il contient, en empêchant toute transformation du
- 35 médicament donnant accès à des prises par les voies orales, nasales et/ou injectables (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire, ...) hors du cadre thérapeutique. Ce faisant les risques associés à ces dérives seraient prévenus ou à tout le moins fortement réduits.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, tout en garantissant pour le patient normalement suivi, une qualité de traitement, en particulier une dose, conformes à ses besoins.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, sans affecter les propriétés pharmacologiques du médicament, et sans faire courir de risques supplémentaires au patient utilisant normalement le médicament et enfin sans nuire au confort de ce dernier lors de l'administration.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, qui soit simple à obtenir et qui ne grève pas son coût de revient.

#### Description succincte de l'invention

Pour atteindre ces objectifs, les inventeurs ont eu le mérite de reformuler le problème général du mésusage des formes pharmaceutiques microparticulaires.

Si on examine les différents modes d'administration illicites d'un principe actif, Il apparaît en effet que le broyage de la forme sèche microparticulaire est une étape obligée.

En effet, dans le cas d'un mésusage par administration parentérale, il est nécessaire de procéder au préalable à l'extraction du PA dans une phase liquide, en pratique de l'eau, et ceci à une concentration suffisamment élevée pour éviter d'injecter des volumes trop élevés, par exemple supérieurs à 1 ml. Cette étape d'extraction nécessite au préalable de broyer la forme sèche microparticulaire afin de permettre la dissolution ou la mise en suspension du principe actif.

Dans le cas d'un mésusage par administration nasale, la forme pharmaceutique microparticulaire sèche doit au préalable être transformée

sous forme d'une poudre pulvérulente apte à l'aspiration. De nouveau le broyage de la forme microparticulaire est une étape obligée.

5 Dans le cas d'un mésusage par administration orale de la forme microparticulaire sèche, il est nécessaire d'accélérer la libération du principe actif en broyant finement les microparticules.

Ainsi, le broyage d'une forme microparticulaire sèche est une étape obligée pour le mésusage de ladite forme pharmaceutique.

10

Il est du mérite de la Demanderesse d'avoir reformulé le problème de la lutte contre le mésusage des formes pharmaceutiques microparticulaires sèches en un problème d'empêchement du broyage des microparticules contenant le PA.

15

Cette nouvelle approche lui a permis de découvrir, de manière surprenante et inattendue, qu'il convient de faire intervenir, dans la composition du médicament dont on cherche à empêcher le mésusage, une combinaison d'excipients pharmaceutiquement acceptables dont le mode d'action physico-chimique permet de contrarier, voire de rendre impossible, tout acte volontaire ou non de mésusage.

20

C'est ainsi que l'invention concerne, à titre principal, une forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenu dans des microparticules et en ce qu'elle comprend des moyens anti-broyage prévus pour rendre difficile voire impossible le broyage des microparticules de PA, de manière à éviter le mésusage.

25

30 Les moyens anti-broyage de cette forme pharmaceutique microparticulaire sèche, sont par exemple les excipients qu'elle comprend, qui sont aptes à contrarier, voire à rendre impossible (ou empêcher) le broyage des microparticules contenant le PA.

35 La forme médicamenteuse selon l'invention résout le problème posé et satisfait aux objectifs fixés, de façon efficace, simple et économique, à l'aide de moyens physico-chimiques. Ces derniers sont totalement inoffensifs pour l'utilisateur normal. Ce sont des composés

pharmacologiquement neutres (inertes), approuvés par la pharmacopée et par les autorités de santé publiques chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments.

## 5 Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne avantageusement des formes pharmaceutiques microparticulaires sèches dont la composition permet d'empêcher, ou tout au moins de rendre très difficile le broyage des microparticules contenant le PA.

Dans un premier mode de réalisation de l'invention, les moyens anti-broyage comprennent au moins un agent mottant (M).

15 Suivant une variante, la forme médicamenteuse selon l'invention est exempte de toute combinaison constituée par au moins un agent mottant A) et par au moins un agent viscosifiant B).

Dans cette variante, l'agent mottant A) est choisi dans la classe des composés hydrophobes agissant comme agent liant à sec, de préférence:

- dans le groupe comprenant les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles; et/ou
- dans le groupe des cires, et plus préférentiellement encore dans le sous-groupe des cires comprenant les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycryle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires; et/ou
- dans le groupe des bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de

théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces produits

et l'agent viscosifiant B) est choisi dans les groupes de polymères suivants :

- 5                   → les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou  
                  → les polyalkylènes glycols (e.g. polyéthylène glycol), et/ou  
                  → les polyvinylpyrrolidones, et/ou  
                  → les gélatines, et/ou  
                  → les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe  
10               comprenant: l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les  
                  xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et les dérivés de la  
                  cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose,  
                  hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose),  
                  et leurs mélanges.

15

De préférence, l'agent mottant (M) est choisi de telle sorte que, sous cisaillement, il soit apte à transformer la forme médicamenteuse solide en une pâte non pulvérulente rendant difficile le broyage des microparticules de PA.

20

Or, il est bien connu que l'extraction d'un composé à concentrer d'une pâte visqueuse est extrêmement difficile.

25   L'agent mottant (M) est choisi dans la classe des composés hydrophobes agissant comme agent liant à sec, de préférence:

- dans le groupe comprenant les huiles végétales :les  
                  huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les  
                  huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces  
30               huiles; et/ou les huiles minérales et/ou  
                  → dans le groupe des cires, et plus préférentiellement  
                  encore dans le sous-groupe des cires comprenant les cires  
                  d'huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja  
                  hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les  
35               béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les  
                  tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires  
                  jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières  
                  anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les



5 stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycryle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires; et/ou

→ dans le groupe des bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces huiles.

10

Dans un deuxième mode de réalisation de l'invention, la forme médicamenteuse microparticulaire est caractérisée en ce que ses moyens anti-broyage comprennent des microbilles insolubles inertes, de diamètre moyen supérieur ou égal à 1,25 fois, de préférence 1,5 fois, et plus préférentiellement encore 2 fois, le diamètre moyen des microparticules de PA.

20 Ces microbilles insolubles en milieu aqueux ou hydroalcoolique, sont incompressibles. Du fait de leur taille plus importante que celle des microparticules renfermant le PA, les billes neutres supportent principalement les contraintes du broyage, protégeant ainsi les microparticules renfermant le PA. Elles rendent donc inefficaces les tentatives de broyage mécanique.

25

De préférence, les microbilles insolubles neutres sont choisies dans le groupe de matériaux suivants: les celluloses et leurs dérivés insolubles, les résines polyméthacryliques et leurs dérivés, les silices, le talc, la semoule de blé, la bentonite et leurs mélanges.

30

Dans un troisième mode de réalisation de l'invention, la forme médicamenteuse microparticulaire est caractérisée en ce ses moyens anti-broyage comprennent au moins un agent lubrifiant (L).

35

Le rôle de (des) agent(s) lubrifiant(s) est de limiter fortement, voir de supprimer l'abrasion des microparticules contenant le PA lors de leur broyage mécanique. L'agent lubrifiant ou glissant rend difficile le broyage de la forme médicamenteuse multiparticulaire en facilitant son écoulement réduisant ainsi la contrainte de cisaillement appliquée au produit.

40

L'intérêt de l'agent lubrifiant ou glissant est de générer du glissement au paroi, le produit n'adhère donc pas à la paroi du broyeur ce qui empêche la transmission de la contrainte de cisaillement au principe actif présent dans les microparticules.

- 5 En présence de lubrifiant ou glissant, la poudre composée de microparticules de principe actifs n'est pas cohésive et a un très bon écoulement.

- 10 L'agent lubrifiant est soit simplement mélangé à la forme pharmaceutique microparticulaire solide, soit encore directement déposée à la surface des microparticules contenant le PA par tout moyen connu de l'homme de l'art, par exemple par "spray coating".

15

A titre d'exemples non limitatifs d'agents lubrifiants ou glissants, on peut citer :

- Le stéarate de calcium ;
- Le palmitostéarate de glycérol ;
- 20 - Les huiles végétales hydrogénées ;
- L'oxyde de magnésium ;
- Les poloxamer ;
- Les polyéthylène glycol ;
- L'alcool polyvinylique ;
- 25 - Le benzoate de sodium ;
- Les tensioactifs anioniques, cationiques ou non-ioniques ;
- L'acide stéarique ;
- Amidon de maïs ;
- Talc ;
- 30 - Silice colloïdale ;
- Stearate de zinc, magnésium,
- et leurs mélanges.

- 35 La fraction massique d'agent lubrifiant dans la forme pharmaceutique solide selon l'invention est, par exemple, comprise entre 1 et 40 %.

Les microparticules selon l'invention et contenant le PA ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000 microns, de préférence compris entre 50 et 800 microns et de préférence encore compris entre 100 et 600 microns.

- 5 Les microparticules selon l'invention et contenant le PA peuvent être des microcapsules à libération modifiée de PA, c'est à dire des microparticules enrobée par un film polymère déposé selon les techniques connues de l'homme de l'art. On consultera sur cette question par exemple l'article « formes pharmaceutiques nouvelles » de Buri, Puisieux, Doelker et  
10 Benoit, Lavoisier 1985, p175-227 .

Avantageusement, la forme médicamenteuse selon l'invention, n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale.

- 15 Il est également à noter que cette forme médicamenteuse selon l'invention peut ne pas être transformable en une forme injectable.

Suivant une variante, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend du PA à libération immédiate et/ou du PA à libération modifiée.

20

De préférence, au moins une partie des microparticules de PA de la forme médicamenteuse selon l'invention, sont des microparticules, de préférence des microcapsules à libération modifiée de PA.

- 25 Avantageusement, les microparticules de PA ou les microcapsules de PA ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000  $\mu\text{m}$ , de préférence compris entre 50 et 800 microns et de préférence encore compris entre 100 et 600 microns.
- 30 Suivant une autre caractéristique remarquable de la forme médicamenteuse selon l'invention, l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.

- Le PA mis en oeuvre appartient par exemple à au moins l'une des familles  
35 de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques,

benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.

Plus précisément encore, le PA mis en oeuvre est choisi parmi les  
5 composés suivants:

Méthylphénidate, Fentanyl, Alfentanyl Pentazocine, Péthidine ;  
Phénopéridine Rémifentanil, Sufentanil, Acétorphine  
Acétylalphaméthylfentanyl Acétylméthadol Alfentanil Allylprodine  
Alphacétylméthadol Alphaméprodine Alphaméthadol Alphaméthylfentanyl  
10 Alpha-méthylthofentanyl Alphaprodine Aniléridine atropine Benzéthidine  
Benzylmorphine Béta-hydroxyfentanyl Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl  
Bétacétylméthadol Bétaméprodine Bétaméthadol Bétaprodine Bezitramide  
buprénorphine Butyrate de dioxaphétyl Cannabis Cétobémidone Clonitazène  
codéine Coca, Cocaïne Codoxime Concentré de paille de pavot,  
15 Désomorphine Dextromoramide Diampromide Diéthylthiambutène  
Difénoxine Dihydroétorphine Dihydromorphine Diménoxadol Dimépheptanol  
Diméthylthiambutène Diphénoxylate, Dipipanone Drotébanol Ecgonine  
éphédrine Ethylméthylthiambutène Etonitazène Etorphine Etoxéridine  
Fentanyl Furéthidine Héroïne Hydrocodone Hydromorphinol  
20 Hydromorphone Hydroxypéthidine Isométhadone Lévométhorphane,  
Lévomoramide Lévophénacylmorphane Lévorphanol, meperidine  
Métazocine Méthadone Méthyldésorphine Méthyldihydromorphine Méthyl-  
3-thiofentanyl Méthyl-3-fentanyl Métopon Moramide Morphéridine  
morphine MPPP Myrophine Nicomorphine Noracyméthadol Norlévorphanol  
25 Norméthadone Normorphine Norpipanone Opium Oxycodone Oxymorphone  
Para-fluorofentanyl PEPAP Péthidine Phénampromide Phénazocine  
Phénomorphane Phénopéridine Piminodine Piritramide Proheptazine  
propanolol Propéridine Racéméthorphane Racémoramide Racémorphane  
Rémifentanil, Sufentanil Thébacone Thébaïne Thiofentanyl Tilidine  
30 Trimépéridine  
Acétyldihydrocodéine Codéine Dextropropoxyphène Dihydrocodéine  
Ethylmorphine Nicocodine Nicodicodine Norcodéine Pholcodine Propiram,  
et leurs mélanges.

35 Les modes de réalisation ci dessus peuvent être pris isolément ou en  
combinaison les uns avec les autres.

#### Exemple 1 :

Préparation de microparticules d'acyclovir (principe actif modèle) :

40 Etape 1 : Granulé

45 g d'acyclovir, 25 g de PEG 40-huile de ricin hydrogénée et 30 g de Povidone sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 100 et 200  $\mu\text{m}$ ) dans un  
5 appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1.

Etape 2 : Enrobage

50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 6.5 g d'éthylcellulose, 0.5 g d'huile de ricin, 0.5 g de PEG40-huile de ricin hydrogénée (BASF) et 2.5 g de povidone dissous dans un mélange acétone  
10 / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

Le diamètre moyen des microparticules obtenues est de 180  $\mu\text{m}$ . Ces microparticules sont quasiment sphériques.

15

Exemple 2 :

35 g de PEG 6000 et 5 g de stéarate de magnésium sont dispersés dans une dans 160 g d'isopropanol. Cette dispersion est ensuite pulvérisée sur 40 g de microparticules obtenues à l'issue de la deuxième étape de  
20 l'exemple 1.

Lors du cisaillement de ces objets, la couche contenant le PEG 6000 et le Stearate de magnésium protège la particules de principe actif en réduisant les effets du cisaillement.

25

REVENDICATIONS

- 5      -1- Forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenu dans des microparticules et en ce qu'elle comprend des moyens anti-broyage prévus pour rendre difficile voire impossible le broyage des microparticules de PA, de manière à éviter le mésusage.
- 10     -2- Forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée en ce que les moyens anti-broyage sont des excipients entrant dans la composition de la forme médicamenteuse et aptes à contrarier, voire à empêcher le broyage des microparticules de PA.
- 15     -3- Forme médicamenteuse selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est constituée par une forme sèche.
- 20     -4- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les moyens anti-broyage comprennent au moins un agent mottant (M).
- 25     -5- Forme médicamenteuse selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est exempte de toute combinaison constituée par au moins un agent mottant A) et par au moins un agent viscosifiant B).
- 30     -6- Forme médicamenteuse selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent mottant A) est choisi dans la classe des composés hydrophobes agissant comme agent liant à sec, de préférence:
- 35             → dans le groupe comprenant les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles; et/ou
- 40             → dans le groupe des cires, et plus préférentiellement encore dans le sous-groupe des cires comprenant les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macroglycérides d'acide

laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycryle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires; et/ou

- 5 → dans le groupe des bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces produits

et en ce que l'agent viscosifiant B) est choisi est choisi dans les groupes de polymères suivants :

- 10 → les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou  
→ les polyalkylènes glycols (e.g. polyéthylène glycol), et/ou  
→ les polyvinylpyrrolidones, et/ou  
→ les gélatines, et/ou  
15 → les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant: l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose),  
20 et leurs mélanges.

-7- Forme médicamenteuse selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent mottant (M) est choisi de telle sorte que, sous cisaillement, il soit apte à transformer la forme médicamenteuse solide en une pâte non pulvérulente rendant difficile le broyage des microparticules de PA.

-8- Forme médicamenteuse selon la revendication 4 ou 7, caractérisée en ce que l'agent mottant (M) est choisi dans la classe des composés hydrophobes agissant comme agent liant à sec, de préférence:

- 30 → dans le groupe comprenant les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles; et/ou  
→ dans le groupe des cires, et plus préférentiellement encore dans le sous-groupe des cires comprenant les  
35 huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires

- 5 jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycryle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires; et/ou
- 10 → dans le groupe des bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces produits.
- 15 -9- Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les moyens anti-broyage comprennent des microbilles insolubles inertes, de diamètre moyen supérieur ou égal à 1,25 fois, de préférence 1,5 fois, et plus préférentiellement encore 2 fois, le diamètre moyen des microparticules de PA.
- 20 -10- Forme médicamenteuse selon la revendication 9, caractérisée en ce que les microbilles insolubles neutres sont choisies dans le groupe de matériaux suivants: les celluloses et leurs dérivés insolubles, les résines polyméthacryliques et leurs dérivés, les silices, le talc, la semoule de blé, la bentonite et leurs mélanges.
- 25 -11- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les moyens anti-broyage comprennent au moins un agent lubrifiant (L).
- 30 -12- Forme médicamenteuse selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'agent lubrifiant (L) est choisi parmi ceux aptes à supprimer l'abrasion des microparticules contenant le PA lors de leur broyage mécanique.
- 35 -13- Forme médicamenteuse selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'agent lubrifiant (L) est choisi dans le groupe comprenant:
- Le stéarate de calcium ;
  - Le palmitostéarate de glycérol ;
  - Les huiles végétales hydrogénées ;
  - L'oxyde de magnésium ;



- Les poloxamer ;
  - Les polyéthylène glycol ;
  - L'alcool polyvinylique ;
  - Le benzoate de sodium ;
  - 5 - Les tensioactifs anioniques, cationiques ou non-ioniques ;
  - L'acide stéarique ;
  - Amidon de maïs ;
  - Talc ;
  - Silice colloïdale ;
  - 10 - Stéarate de zinc, magnésium,
  - et leurs mélanges.
- 14- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications  
15 précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une  
forme sèche administrable par aspiration nasale.
- 15- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une  
20 forme injectable.
- 16- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend du PA à libération  
immédiate et/ou du PA à libération modifiée.
- 25 -17- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce qu'au moins une partie des microparticules  
de PA sont des microparticules, de préférence des microcapsules, à  
libération modifiée de PA.
- 30 -18- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que les microparticules de PA ou les  
microcapsules de PA ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000  $\mu\text{m}$ ,  
de préférence compris entre 50 et 800 microns et de préférence encore  
35 compris entre 100 et 600 microns.

-19- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.

- 5 -20- Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques,  
10 benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.

- 21- Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre est choisi parmi les composés  
15 suivants:

méthylphénidate, Fentanyl, Alfentanyl Pentazocine, Péthidine, Phénopéridine Rémifentanil, Sufentanil, Acétorphine  
Acétylalphaméthylfentanyl Acétylméthadol Alfentanil Allylprodine  
Alphacétylméthadol Alphaméprodine Alphaméthadol Alphaméthylfentanyl  
20 Alpha-méthylthofentanyl Alphaprodine Aniléridine atropine Benzéthidine Benzylmorphine Béta-hydroxyfentanyl Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl Bétacétylméthadol Bétaméprodine Bétaméthadol Bétaprodine Bezitramide buprénorphine Butyrate de dioxaphétyl Cannabis Cétobémidone Clonitazène codéine Coca, Cocaïne Codoxime Concentré de paille de pavot,  
25 Désomorphine Dextromoramide Diampromide Diéthylthiambutène Difénoxine Dihydroétorphine Dihydromorphine Diménoxadol Dimépheptanol Diméthylthiambutène Diphénoxylate, Dipipanone Drotébanol Ecgonine éphédrine Ethylméthylthiambutène Etonitazène Etorphine Etoxéridine Fentanyl Furéthidine Héroïne Hydrocodone Hydromorphinol  
30 Hydromorphone Hydroxypéthidine Isométhadone Lévométhorphane, Lévomoramide Lévophénacylmorphane Lévorphanol, meperidine Métazocine Méthadone Méthyl-désorphine Méthyldihydromorphine Méthyl-3-thiofentanyl Méthyl-3-fentanyl Métopon Moramide Morphéridine morphine MPPP Myrophine Nicomorphine Noracyméthadol Norlévorphanol  
35 Norméthadone Normorphine Norpipanone Opium Oxycodone Oxymorphone Para-fluorofentanyl PEPAP Péthidine Phénampromide Phénazocine Phénomorphane Phénopéridine Piminodine Piritramide Proheptazine propanolol Propéridine Racéméthorphane Racémoramide Racémorphane Rémifentanil, Sufentanil Thébacone Thébaïne Thiofentanyl Tilidine  
40 Trimépéridine

Acétyldihydrocodéine Codéine Dextropropoxyphène Dihydrocodéine  
Ethylmorphine Nicocodine Nicodicodine Norcodéine Pholcodine Propiram,  
et leurs mélanges.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2005/050973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K9/16	A61K9/20	A61K47/44 A61K47/32 A61K47/36
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 198 769 A (FOREST LABORATORIES, INC) 22 October 1986 (1986-10-22)  claim 1 column 3, line 35 - line 42 column 3, line 43 - line 51 column 3, line 30 - line 34	1-4, 7, 8, 11, 12, 14-17, 19
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24) abstract column 1, paragraph 3 column 1, line 66 - column 2, line 24 examples 1-14  ----- -/-	1-3, 9-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  22 February 2006		Date of mailing of the international search report  01/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Giacobbe, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2005/050973

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) abstract column 1, line 44 - line 51 column 2, paragraph 1 examples 1-14	1-3,9-21
X	US 2002/068085 A1 (RUDNIC EDWARD M ET AL) 6 June 2002 (2002-06-06) tables 1-10	1-3, 10-21
P,X	WO 2005/016314 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 February 2005 (2005-02-24) page 3, paragraph 1 page 4, paragraph 2 - page 8, paragraph 2 page 8, last paragraph page 9, paragraph 3 page 9, last paragraph page 10, paragraph 3 page 10, paragraph 6 page 13, last paragraph page 15, paragraph 1 page 16, paragraph 1 claims 1,3,4,8,18	1-4,7,8, 14-21
P,X	WO 2005/016313 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 February 2005 (2005-02-24) page 3, paragraph 1 page 4, paragraph 3 - page 8, paragraph 3 page 8, last paragraph page 10, last paragraph page 14, paragraph 3 page 15, paragraph 2 page 16, paragraph 1	1-4,7,8, 14-21

Box II.2.

Claims 5, 6

The current claims 1-21 relate to a wide variety of compositions. Claim 13, for example, covers any composition containing an active ingredient and calcium stearate: almost all pharmaceutical preparations on the market contain these ingredients. In addition, the wording "provided so as to make difficult, even impossible, grinding of the microparticles" does not limit the scope of independent claim 1, since it is not at all clear (for example, the term "difficult" is a relative term and is therefore not clear: difficult in relation to what?). Consequently, claims 1-21 cover a large number of well-known compositions and therefore the initial stages of the search revealed a very large number of documents relevant to the question of novelty. Such a large number of documents was found that it is impossible to determine which parts of the claims could be considered to define subject matter for which protection could legitimately be sought (Article L.612-6 of the Intellectual Property Code). For these reasons it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the full range of the claims. The search was therefore restricted to those documents which mention that the compositions have a property which makes it possible to prevent abuse.

Claims 5 and 6 are totally unclear, since a composition cannot be defined by what it does not contain. No search was carried out in relation to those claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that it is not normally the policy of the EPO in its capacity as International Preliminary Examining Authority to carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This applies whether or not the claims were amended after receipt of the search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II. The applicant is reminded that if the application proceeds to the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination carried out by the EPO (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) on the condition that the problems which led to the declaration under PCT Article 17(2) have been resolved.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/050973

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0198769	A	22-10-1986	NONE	
US 4070494	A	24-01-1978	BE 843865 A1	07-01-1977
			CA 1064397 A1	16-10-1979
			DE 2530563 A1	27-01-1977
			FR 2361914 A1	17-03-1978
			GB 1517480 A	12-07-1978
			JP 52010415 A	26-01-1977
US 6309668	B1	30-10-2001	AT 177630 T	15-04-1999
			AU 696005 B2	27-08-1998
			AU 1461695 A	21-08-1995
			CA 2182508 A1	10-08-1995
			CZ 9602260 A3	15-01-1997
			DE 69508385 D1	22-04-1999
			DE 69508385 T2	26-08-1999
			DK 742711 T3	11-10-1999
			EP 0742711 A1	20-11-1996
			ES 2132626 T3	16-08-1999
			FI 963025 A	31-07-1996
			WO 9520947 A1	10-08-1995
			GR 3029734 T3	30-06-1999
			HU 74903 A2	28-03-1997
			IL 112501 A	13-08-2000
			JP 9508410 T	26-08-1997
			NO 963202 A	30-09-1996
			NZ 278643 A	19-12-1997
			PL 315709 A1	25-11-1996
			ZA 9500800 A	01-08-1996
US 2002068085	A1	06-06-2002	NONE	
WO 2005016314	A	24-02-2005	DE 10336400 A1	24-03-2005
			US 2005031546 A1	10-02-2005
WO 2005016313	A	24-02-2005	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/050973

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>A61K9/16</span> <span>A61K9/20</span> <span>A61K47/44</span> <span>A61K47/32</span> <span>A61K47/36</span> </div>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) <div style="text-align: center;">A61K</div>		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 198 769 A (FOREST LABORATORIES, INC) 22 octobre 1986 (1986-10-22)  revendication 1 colonne 3, ligne 35 - ligne 42 colonne 3, ligne 43 - ligne 51 colonne 3, ligne 30 - ligne 34 -----	1-4, 7, 8, 11, 12, 14-17, 19
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER ET AL) 24 janvier 1978 (1978-01-24) abrégé colonne 1, alinéa 3 colonne 1, ligne 66 - colonne 2, ligne 24 exemples 1-14  ----- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-3, 9-21
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*I* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center;">22 février 2006</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center;">01/03/2006</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center;">Giacobbe, S</div>



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/050973

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30 octobre 2001 (2001-10-30) abrégé colonne 1, ligne 44 - ligne 51 colonne 2, alinéa 1 exemples 1-14	1-3, 9-21
X	US 2002/068085 A1 (RUDNIC EDWARD M ET AL) 6 juin 2002 (2002-06-06) tableaux 1-10	1-3, 10-21
P, X	WO 2005/016314 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 février 2005 (2005-02-24) page 3, alinéa 1 page 4, alinéa 2 - page 8, alinéa 2 page 8, dernier alinéa page 9, alinéa 3 page 9, dernier alinéa page 10, alinéa 3 page 10, alinéa 6 page 13, dernier alinéa page 15, alinéa 1 page 16, alinéa 1 revendications 1, 3, 4, 8, 18	1-4, 7, 8, 14-21
P, X	WO 2005/016313 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 février 2005 (2005-02-24) page 3, alinéa 1 page 4, alinéa 3 - page 8, alinéa 3 page 8, dernier alinéa page 10, dernier alinéa page 14, alinéa 3 page 15, alinéa 2 page 16, alinéa 1	1-4, 7, 8, 14-21

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre II.2

Revendications nos.: 5,6

Les revendications 1-21 présentes ont trait à une très grande variété de compositions. Par exemple la revendication 13 couvre toute composition comprenant un actif et du stéarate de calcium: presque toutes les formulations pharmaceutiques sur le marché comprennent ces ingrédients. D'autre part l'expression "prévus pour rendre difficile voir impossible le broyage des microparticules" ne constitue pas une limitation de l'étendue de la revendication indépendante 1 car elle manque complètement de clarté (par exemple le terme "difficile" est un terme relatif et par conséquent pas clair: difficile par rapport à quoi?). Il en suit que les revendications 1-21 couvrent grand nombre de compositions bien connues, et par conséquent la phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (L.612-6 CPI). Pour ces raisons, une recherche significative sur toute l'étendue des revendication(s) est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée à ces documents qui mentionnent la propriété des compositions d'être à mesure d'empêcher tout abus.

Les revendications 5 et 6 manque complètement de clarté car une composition ne peut pas être définie par ce qu'elle ne comprend pas. Ces revendications n'ont pas été recherchés.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2005/050973

## **Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 5,6 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
  
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## **Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
  
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/050973

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0198769	A	22-10-1986	AUCUN	
US 4070494	A	24-01-1978	BE 843865 A1	07-01-1977
			CA 1064397 A1	16-10-1979
			DE 2530563 A1	27-01-1977
			FR 2361914 A1	17-03-1978
			GB 1517480 A	12-07-1978
			JP 52010415 A	26-01-1977
US 6309668	B1	30-10-2001	AT 177630 T	15-04-1999
			AU 696005 B2	27-08-1998
			AU 1461695 A	21-08-1995
			CA 2182508 A1	10-08-1995
			CZ 9602260 A3	15-01-1997
			DE 69508385 D1	22-04-1999
			DE 69508385 T2	26-08-1999
			DK 742711 T3	11-10-1999
			EP 0742711 A1	20-11-1996
			ES 2132626 T3	16-08-1999
			FI 963025 A	31-07-1996
			WO 9520947 A1	10-08-1995
			GR 3029734 T3	30-06-1999
			HU 74903 A2	28-03-1997
			IL 112501 A	13-08-2000
			JP 9508410 T	26-08-1997
			NO 963202 A	30-09-1996
			NZ 278643 A	19-12-1997
			PL 315709 A1	25-11-1996
			ZA 9500800 A	01-08-1996
US 2002068085	A1	06-06-2002	AUCUN	
WO 2005016314	A	24-02-2005	DE 10336400 A1	24-03-2005
			US 2005031546 A1	10-02-2005
WO 2005016313	A	24-02-2005	AUCUN	